

RICHTLINIEN

RICHTLINIE 2009/120/EG DER KOMMISSION

vom 14. September 2009

zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel im Hinblick auf Arzneimittel für neuartige Therapien

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel⁽¹⁾, insbesondere auf Artikel 120,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Humanarzneimittel dürfen nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn eine zuständige Behörde auf der Grundlage eines Antragsdossiers, das die Ergebnisse der Prüfungen und Versuche mit den betreffenden Arzneimitteln enthält, eine Zulassung („Genehmigung für das Inverkehrbringen“) erteilt hat.
- (2) In Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG sind die genauen wissenschaftlichen und technischen Anforderungen an Prüfungen von Humanarzneimitteln festgelegt, anhand derer die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittels zu beurteilen sind. Diese wissenschaftlichen und technischen Anforderungen sollten regelmäßig aktualisiert werden, damit der wissenschaftliche und technische Fortschritt Berücksichtigung findet.
- (3) Aufgrund des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts bei neuartigen Therapien, der in die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004⁽²⁾ Eingang gefunden hat, ist es angezeigt, Anhang I anzupassen. Die Definitionen und die ausführlichen wissenschaftlichen und technischen Anforderungen an Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika sollten aktualisiert werden. Zudem sollten ausführliche wissenschaftliche und technische Anforderungen sowohl für biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, als auch für Arzneimittel für neuartige Therapien, die Medizinprodukte enthalten, und für kombinierte Arzneimittel für neuartige Therapien festgelegt werden.

(4) Die Maßnahmen in dieser Richtlinie stehen im Einklang mit der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

Artikel 1

Anhang I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG erhält die Fassung des Anhangs dieser Richtlinie.

Artikel 2

(1) Die Mitgliedstaaten setzen die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften in Kraft, um dieser Richtlinie bis zum 5. April 2010 nachzukommen. Sie teilen der Kommission unverzüglich den Wortlaut dieser Vorschriften mit und fügen eine Tabelle der Entsprechungen zwischen der Richtlinie und diesen innerstaatlichen Vorschriften bei.

Bei Erlass dieser Vorschriften nehmen die Mitgliedstaaten in den Vorschriften selbst oder durch einen Hinweis bei der amtlichen Veröffentlichung auf diese Richtlinie Bezug. Die Mitgliedstaaten regeln die Einzelheiten der Bezugnahme.

(2) Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission den Wortlaut der wichtigsten innerstaatlichen Rechtsvorschriften mit, die sie auf dem unter diese Richtlinie fallenden Gebiet erlassen.

Artikel 3

Diese Richtlinie tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im Amtsblatt der Europäischen Union in Kraft.

Artikel 4

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 14. September 2009

*Für die Kommission
Günter VERHEUGEN
Vizepräsident*

⁽¹⁾ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

⁽²⁾ ABl. L 324 vom 10.12.2007, S. 121.

ANHANG

„TEIL IV

ARZNEIMITTEL FÜR NEUARTIGE THERAPIEN

1. EINLEITUNG

Bei Anträgen auf Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß ihrer Definition in Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 sind die in Teil I dieses Anhangs beschriebenen Anforderungen an das Format (Module 1, 2, 3, 4 und 5) zu erfüllen.

Es gelten die technischen Anforderungen an die Module 3, 4 und 5 für biologische Arzneimittel, wie in Teil I dieses Anhangs ausgeführt. In den speziellen Anforderungen an Arzneimittel für neuartige Therapien in den Abschnitten 3, 4 und 5 dieses Teils wird ausgeführt, wie die Anforderungen von Teil I auf Arzneimittel für neuartige Therapien anzuwenden sind. Zudem wurden, falls zweckmäßig, zusätzliche Anforderungen festgelegt, wobei die Besonderheiten der Arzneimittel für neuartige Therapien berücksichtigt wurden.

Aufgrund der Besonderheiten der Arzneimittel für neuartige Therapien kann eine risikobasierte Vorgehensweise gewählt werden, um den Umfang der qualitätsbezogenen, nichtklinischen und klinischen Daten im Zulassungsantrag entsprechend den in Punkt 4 des Abschnitts „Einführung und allgemeine Grundlagen“ genannten wissenschaftlichen Leitlinien für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Humanarzneimitteln zu bestimmen.

Die Risikoanalyse kann sich auf die gesamte Entwicklung beziehen. Zu berücksichtigende Risikofaktoren können unter anderem sein: die Herkunft der Zellen (autolog, allogen, xenogen), die Fähigkeit zur Vermehrung und/oder Differenzierung sowie zur Auslösung einer Immunantwort, der Grad der Bearbeitung der Zellen, die Kombination von Zellen mit biologisch aktiven Molekülen oder Gerüstsubstanzen, die Art der Gentherapeutika, der Grad der Replikationsfähigkeit von in vivo angewandten Viren oder Mikroorganismen, der Grad der Integration von Nukleinsäuresequenzen oder Genen in das Genom, die Langzeitfunktionsfähigkeit, das Onkogenitätsrisiko und die Art und Weise der Verabreichung oder Anwendung.

Bei der Risikoanalyse können, falls verfügbar, auch einschlägige nichtklinische und klinische Daten sowie Erfahrungen mit anderen verwandten Arzneimitteln für neuartige Therapien berücksichtigt werden.

Jede Abweichung von den Anforderungen dieses Anhangs ist in Modul 2 des Antragsdossiers wissenschaftlich zu begründen. Wird die vorstehende Risikoanalyse angewendet, ist auch diese in Modul 2 aufzunehmen und zu beschreiben. In diesem Fall sind die angewandten Verfahren, die Art der erkannten Risiken und die Auswirkungen der risikobasierten Vorgehensweise auf das Entwicklungs- und Bewertungsprogramm zu erörtern und alle Abweichungen von den Anforderungen dieses Anhangs, die sich aus der Risikoanalyse ergeben, zu beschreiben.

2. BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

Für die Zwecke dieses Anhangs gelten neben den Begriffsbestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 die in den Abschnitten 2.1 und 2.2 festgelegten Begriffsbestimmungen.

2.1. Gentherapeutikum

Unter einem Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

- a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.
- b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.

Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten sind keine Gentherapeutika.

2.2. Somatisches Zelltherapeutikum

Unter einem somatischen Zelltherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

- a) Es besteht aus Zellen oder Geweben, die substanzIELL bearbeitet wurden, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, oder aus Zellen oder Geweben, die im Empfänger im Wesentlichen nicht denselbe(n) Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe.

b) Ihnen werden Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben und es wird zu diesem Zweck im Menschen verwendet oder ihm verabreicht.

Die in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 aufgeführten Bearbeitungsverfahren gelten nicht als substanzliche Bearbeitung im Sinne von Buchstabe a dieser Definition.

3. BESONDERE ANFORDERUNGEN ZU MODUL 3

3.1. Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien

Das Rückverfolgbarkeitssystem ist zu beschreiben, das der Zulassungsinhaber eines Arzneimittels für neuartige Therapien erstellen und betreiben will, um sicherzustellen, dass das einzelne Arzneimittel sowie seine Ausgangsstoffe und Rohmaterialien, einschließlich aller mit den möglicherweise darin enthaltenen Geweben oder Zellen in Berührung kommenden Stoffe, über Gewinnung, Herstellung, Verpackung, Lagerung, Transport und Abgabe an das Krankenhaus, die Einrichtung oder private Praxis, in dem/der das Arzneimittel verwendet wird, zurückverfolgt werden können.

Das Rückverfolgbarkeitssystem muss die Anforderungen, die in der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (*) für menschliche Zellen und Gewebe außer Blutzellen und in der Richtlinie 2002/98/EG für menschliche Blutzellen festgelegt sind, ergänzen und mit ihnen vereinbar sein.

3.2. Besondere Anforderungen an Gentherapeutika

3.2.1. Einleitung: Fertigarzneimittel, Wirkstoff und Ausgangsstoffe

3.2.1.1. Gentherapeutikum, das eine oder mehrere rekombinante Nukleinsäuresequenzen, einen oder mehrere genetisch veränderte Mikroorganismen oder ein oder mehrere genetisch veränderte Viren enthält

Das Fertigarzneimittel besteht aus einer oder mehreren Nukleinsäuresequenzen oder einem oder mehreren genetisch veränderten Mikroorganismen oder Viren, die in ihrer endgültigen Primärverpackung für den medizinischen Verwendungszweck formuliert sind. Das Fertigarzneimittel kann mit einem Medizinprodukt oder einem aktiven implantierbaren medizinischen Gerät kombiniert sein.

Der Wirkstoff besteht aus einer oder mehreren Nukleinsäuresequenzen oder einem oder mehreren genetisch veränderten Mikroorganismen oder Viren.

3.2.1.2. Gentherapeutikum, das genetisch veränderte Zellen enthält

Das Fertigarzneimittel besteht aus genetisch veränderten Zellen, die in ihrer endgültigen Primärverpackung für den medizinischen Verwendungszweck formuliert sind. Das Fertigarzneimittel kann mit einem Medizinprodukt oder einem aktiven implantierbaren medizinischen Gerät kombiniert sein.

Der Wirkstoff besteht aus Zellen, die durch eines der in Abschnitt 3.2.1.1 beschriebenen Produkte genetisch verändert wurden.

3.2.1.3. Bei Arzneimitteln, die aus Viren oder viralen Vektoren bestehen, sind die Ausgangsstoffe die Komponenten, aus denen der virale Vektor gewonnen wird, d. h. die Stammkultur des viralen Vektors oder die Plasmide, die zur Transfektion der Verpackungszellen verwendet werden, und der Stammkultur der Verpackungszelllinie.

3.2.1.4. Bei Arzneimitteln, die aus Plasmiden, nichtviralen Vektoren und anderen genetisch veränderten Mikroorganismen als Viren oder viralen Vektoren bestehen, sind die Ausgangsstoffe die Komponenten, die zur Erzeugung der Produktionszelle verwendet werden, d. h. das Plasmid, das Wirtsbakterium und die Stammkultur der rekombinanten Mikrobenzellen.

3.2.1.5. Bei genetisch veränderten Zellen sind die Ausgangsstoffe die Komponenten, die zur Erzeugung der genetisch veränderten Zellen verwendet werden, d. h. die Ausgangsstoffe für die Erzeugung des Vektors, der Vektor und die menschlichen oder tierischen Zellen. Die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis gelten mit Beginn des zur Vektorproduktion verwendeten Kultursystems.

3.2.2. Besondere Anforderungen

Zusätzlich zu den Anforderungen von Teil I Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 dieses Anhangs gelten folgende Anforderungen:

a) Es sind Informationen zu allen Ausgangsstoffen vorzulegen, die für die Herstellung des Wirkstoffs verwendet werden, einschließlich der Produkte, die für die genetische Veränderung der menschlichen oder tierischen Zellen und, soweit zutreffend, für die anschließende Kultivierung sowie für die Konservierung der genetisch veränderten Zellen benötigt werden, wobei das mögliche Fehlen von Reinigungsschritten berücksichtigt werden muss.

- b) Bei Produkten, die einen Mikroorganismus oder ein Virus enthalten, sind Daten zur genetischen Veränderung, Sequenzanalyse, Attenuierung der Virulenz, zum Tropismus für spezifische Gewebe- und Zellarten, zur Abhängigkeit des Mikroorganismus oder Virus vom Zellzyklus, zur Pathogenität und zu den Eigenschaften des Parentalstammes vorzulegen.
- c) Prozessbedingte und produktbedingte Verunreinigungen sind in den betreffenden Abschnitten des Dossiers zu beschreiben, insbesondere eine Kontaminierung mit replikationskompetenten Viren, falls der Vektor replikationsinkompetent sein soll.
- d) Bei Plasmiden erfolgt während der gesamten Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels eine Quantifizierung der verschiedenen Plasmidformen.
- e) Bei genetisch veränderten Zellen sind die Eigenschaften der Zellen vor und nach der genetischen Veränderung sowie vor und nach sämtlichen anschließenden Einfrier/Lagervorgängen zu prüfen.

Bei genetisch veränderten Zellen gelten zusätzlich zu den besonderen Anforderungen an Gentherapeutika die Qualitätsanforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (siehe Abschnitt 3.3).

3.3. Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

3.3.1. Einleitung: Fertigarzneimittel, Wirkstoff und Ausgangsstoffe

Das Fertigarzneimittel besteht aus dem Wirkstoff, der in der endgültigen Primärverpackung für den medizinischen Verwendungszweck formuliert ist, und liegt im Fall von kombinierten Arzneimitteln für neuartige Therapien in seiner endgültigen Kombination vor.

Der Wirkstoff besteht aus biotechnologisch bearbeiteten Zellen und/oder Geweben.

Zusätzliche Stoffe (z. B. Gerüst- oder Bindesubstanzen, Medizinprodukte, Biomaterialien, Biomoleküle und/oder andere Bestandteile), die mit veränderten Zellen kombiniert sind und einen integralen Bestandteil davon bilden, gelten als Ausgangsstoffe, auch wenn sie nicht biologischer Herkunft sind.

Während der Herstellung des Wirkstoffs verwendete Materialien (z. B. Kulturmedien, Wachstumsfaktoren), die keinen Bestandteil des Wirkstoffs bilden sollen, gelten als Rohstoffe.

3.3.2. Besondere Anforderungen

Zusätzlich zu den Anforderungen von Teil I Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 dieses Anhangs gelten folgende Anforderungen:

3.3.2.1. Ausgangsstoffe

- a) Es sind Informationen in zusammengefasster Form über Spende, Beschaffung und Testung der als Ausgangsstoffe verwendeten menschlichen Gewebe und Zellen gemäß der Richtlinie 2004/23/EG vorzulegen. Werden als Ausgangsstoffe Zellen oder Gewebe verwendet, die nicht gesund sind (z. B. Krebsgewebe), ist dies zu begründen.
- b) Werden allogene Zellpopulationen gepoolt, sind die Pooling-Strategien und die Maßnahmen zu beschreiben, die die Rückverfolgbarkeit sicherstellen.
- c) Auf die mögliche Variabilität, die durch menschliche oder tierische Gewebe und Zellen eingebracht wird, ist im Rahmen der Validierung des Herstellungsverfahrens, der Charakterisierung von Wirkstoff und Fertigarzneimittel, der Entwicklung von Untersuchungsverfahren und der Festlegung von Spezifikationen und Stabilität einzugehen.
- d) Bei xenogenen zellbasierten Produkten sind Informationen über die Bezugsquelle der Tiere (wie geografische Herkunft, Haltung der Tiere, Alter), spezifische Akzeptanzkriterien, Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle von Infektionen der Ursprungs-/Spendertiere, Testung der Tiere auf infektiöse Erreger, einschließlich vertikal übertragener Mikroorganismen und Viren, und Nachweise für die Eignung der Anlagen für die Tierhaltung vorzulegen.
- e) Bei zellbasierten Produkten, die von genetisch veränderten Tieren gewonnen werden, sind die durch genetische Veränderung bedingten spezifischen Zelleigenschaften zu beschreiben. Es ist ausführlich zu erläutern, auf welche Weise das transgene Tier erzeugt wurde und wodurch es sich auszeichnet.
- f) Für die genetische Veränderung der Zellen gelten die technischen Anforderungen gemäß Abschnitt 3.2.

g) Das Prüfsystem für sämtliche Zusatzstoffe (Gerüst- oder Bindesubstanzen, Medizinprodukte, Biomaterialien, Biomoleküle und/oder andere Bestandteile), die mit biotechnologisch bearbeiteten Zellen kombiniert sind und einen integralen Bestandteil davon bilden, ist zu beschreiben und zu begründen.

h) Bei Gerüst- oder Bindesubstanzen und Vorrichtungen, die unter die Definition von Medizinprodukten oder aktiven implantierbaren medizinischen Geräten fallen, sind die gemäß Abschnitt 3.4 für die Beurteilung des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien vorgeschriebenen Informationen vorzulegen.

3.3.2.2. Herstellungsverfahren

a) Das Herstellungsverfahren muss validiert werden, damit die Chargen- und Verfahrenskonsistenz, die funktionale Unversehrtheit der Zellen während der Herstellung und des Transports bis zum Zeitpunkt der Anwendung oder Verabreichung und ihr geeigneter Differenzierungsstatus sichergestellt sind.

b) Werden Zellen direkt in oder auf Zellträgern wie Gerüst- oder Bindesubstanzen oder Medizinprodukten kultiviert, sind Informationen über die Validierung des Zellkulturverfahrens in Bezug auf Zellwachstum, Funktion und Unversehrtheit der Kombination vorzulegen.

3.3.2.3. Charakterisierungs- und Kontrollstrategie

a) Es sind aussagekräftige Informationen über die Charakterisierung der Zellpopulation oder des Zellgemischs im Hinblick auf Identität, Reinheit (z. B. mikrobielle Fremdaggenzen und zelluläre Verunreinigungen), Lebensfähigkeit, Wirksamkeit, Karyotyp, Tumorigenität und Eignung für den medizinischen Verwendungszweck vorzulegen. Die genetische Stabilität der Zellen ist nachzuweisen.

b) Zu produkt- und prozessbezogenen Verunreinigungen sowie zu jedem Material, über das während der Herstellung Abbauprodukte eingebracht werden können, sind qualitative und, sofern möglich, quantitative Informationen vorzulegen. Die Festsetzung der Höchstmengen von Verunreinigungen ist zu begründen.

c) Können bestimmte Freigabeprüfungen nicht am Wirkstoff oder Fertigarzneimittel, sondern nur an wichtigen Zwischenprodukten und/oder in Form prozessbegleitender Prüfungen durchgeführt werden, so ist dies zu begründen.

d) Liegen in dem zellbasierten Arzneimittel biologisch aktive Moleküle (wie Wachstumsfaktoren, Zytokine) als Bestandteile vor, ist ihre Wirkung sowie ihre Wechselwirkung mit anderen Bestandteilen des Wirkstoffs zu charakterisieren.

e) Ist eine dreidimensionale Struktur Teil der bezeichnen Funktion, hat die Charakterisierung dieser zellbasierten Arzneimittel auch den Differenzierungsstatus, die strukturelle und funktionale Organisation der Zellen und, falls vorhanden, die erzeugte extrazelluläre Gerüstsubstanz zu umfassen. Falls erforderlich, ist die physikalisch-chemische Charakterisierung durch nichtklinische Untersuchungen zu ergänzen.

3.3.2.4. Hilfsstoffe

Bei einem oder mehreren in zell- oder gewebebasierten Arzneimitteln verwendeten Hilfsstoffen (z. B. den Bestandteilen des Transportmediums) gelten die Anforderungen an neuartige Hilfsstoffe gemäß Teil I dieses Anhangs, es sei denn, es liegen Daten über die Wechselwirkung zwischen den Zellen oder Geweben und diesen Hilfsstoffen vor.

3.3.2.5. Entwicklungsstudien

In der Beschreibung des Entwicklungsprogramms ist die Wahl der Materialien und Verfahren zu erläutern. Insbesondere ist die Unversehrtheit der Zellpopulation in der endgültigen Formulierung zu erörtern.

3.3.2.6. Referenzmaterialien

Ein für den Wirkstoff und/oder das Fertigarzneimittel maßgeblicher und spezifischer Referenzstandard ist zu dokumentieren und zu charakterisieren.

3.4. Besondere Anforderungen an Medizinprodukte enthaltende Arzneimittel für neuartige Therapien

3.4.1. Medizinprodukte enthaltende Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß Artikel 7 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

Es ist eine Beschreibung der physikalischen und Wirkigenschaften des Arzneimittels sowie eine Beschreibung der Entwicklungsverfahren vorzulegen.

Die Wechselwirkung und Kompatibilität zwischen Genen, Zellen und/oder Geweben und strukturellen Bestandteilen sind zu beschreiben.

3.4.2. Kombinierte Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß der Definition in Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe d der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

Für den Zell- oder Gewebeanteil des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien gelten die besonderen Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte gemäß Abschnitt 3.3, und im Fall genetisch veränderter Zellen gelten die besonderen Anforderungen an Gentherapeutika gemäß Abschnitt 3.2.

Das Medizinprodukt oder das aktive implantierbare medizinische Gerät kann integraler Bestandteil des Wirkstoffs sein. Wird das Medizinprodukt oder das aktive implantierbare medizinische Gerät zum Zeitpunkt der Herstellung, der Anwendung oder der Verabreichung der Fertigarzneimittel mit den Zellen kombiniert, gilt es als integraler Bestandteil des Fertigarzneimittels.

Informationen über das Medizinprodukt oder das aktive implantierbare medizinische Gerät (das jeweils integraler Bestandteil des Wirkstoffs oder des Fertigarzneimittels ist), die für die Beurteilung des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien von Bedeutung sind, sind vorzulegen. Dazu gehören:

- a) Informationen über die Wahl und den Funktionszweck des Medizinprodukts oder des aktiven implantierbaren medizinischen Geräts und der Nachweis der Kompatibilität des Medizinprodukts oder des aktiven implantierbaren medizinischen Geräts mit den anderen Bestandteilen des Arzneimittels;
- b) der Nachweis der Konformität des aus dem Medizinprodukt bestehenden Teils mit den grundlegenden Anforderungen, die in Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG des Rates (**) festgelegt sind, beziehungsweise der Nachweis der Konformität des aus dem aktiven implantierbaren medizinischen Geräts bestehenden Teils mit den grundlegenden Anforderungen, die in Anhang 1 der Richtlinie 90/385/EWG des Rates (***) festgelegt sind;
- c) soweit zutreffend, der Nachweis, dass das Medizinprodukt oder das aktive implantierbare medizinische Gerät den in der Richtlinie 2003/32/EG der Kommission (****) festgelegten Anforderungen in Bezug auf BSE/TSE entspricht;
- d) soweit verfügbar, die Ergebnisse jeder Bewertung des aus einem Medizinprodukt oder aus einem aktiven implantierbaren medizinischen Gerät bestehenden Teils durch eine benannte (heute: notifizierte) Stelle gemäß der Richtlinie 93/42/EWG bzw. der Richtlinie 90/385/EWG.

Die notifizierte Stelle, die die Bewertung gemäß Buchstabe d durchgeführt hat, legt bei Aufforderung durch die zuständige Behörde, die über den Antrag entscheidet, alle Informationen über die Ergebnisse der Bewertung gemäß der Richtlinie 93/42/EWG bzw. der Richtlinie 90/385/EWG vor. Dies kann alle Informationen und Unterlagen umfassen, die in dem betreffenden Antrag auf Konformitätsbewertung enthalten sind, soweit sie für die Beurteilung des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien als Ganzes erforderlich sind.

4. BESONDERE ANFORDERUNGEN ZU MODUL 4

4.1. Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien

Wegen der einzigartigen und unterschiedlichen strukturellen und biologischen Eigenschaften von Arzneimitteln für neuartige Therapien sind die Anforderungen von Teil I Modul 4 dieses Anhangs über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen von Arzneimitteln möglicherweise nicht immer zweckmäßig. In den technischen Anforderungen der Abschnitte 4.1, 4.2 und 4.3 wird erläutert, wie die Anforderungen von Teil I dieses Anhangs auf Arzneimittel für neuartige Therapien anzuwenden sind. Soweit zweckmäßig, wurden zusätzliche Anforderungen festgelegt, wobei die Besonderheiten der Arzneimittel für neuartige Therapien berücksichtigt wurden.

Die Konzeption des nichtklinischen Entwicklungsprogramms und die Kriterien, anhand derer die relevanten Tierarten und Modelle (in vitro und in vivo) ausgewählt wurden, sind im nichtklinischen Überblick zu erläutern und zu begründen. Das (die) gewählten Tiermodell(e) kann (können) immundefiziente Tiere, Knockout-Tiere, humanisierte oder transgene Tiere umfassen. Insbesondere für Immunogenitäts- und Immunotoxizitätsstudien ist der Einsatz homologer Modelle (z. B. in Mäusen analysierte Mauszellen) oder die Krankheit nachahmender Modelle zu erwägen.

Neben den Anforderungen von Teil I sind die Unbedenklichkeit, die Eignung und die biologische Kompatibilität aller strukturellen Bestandteile (wie Gerüst- oder Bindesubstanzen und Medizinprodukte) und sämtlicher Zusatzstoffe (wie zelluläre Produkte, Biomoleküle, Biomaterialien und chemische Stoffe), die im Fertigarzneimittel vorliegen, nachzuweisen. Dabei sind ihre physikalischen, mechanischen, chemischen und biologischen Eigenschaften zu berücksichtigen.

4.2. **Besondere Anforderungen an Gentherapeutika**

Bei der Festlegung von Art und Umfang der nichtklinischen Studien, die zur Bestimmung des angemessenen Umfangs nichtklinischer Unbedenklichkeitsdaten erforderlich sind, sind Wirkungsweise und Art des Gentherapeutikums zu berücksichtigen.

4.2.1. **Pharmakologie**

- a) Es sind In-vitro- und In-vivo-Studien zu Wirkungen im Zusammenhang mit dem vorgeschlagenen therapeutischen Zweck (d. h. Pharmakodynamik-Studien zum Nachweis des Wirkprinzips ('proof of concept')) vorzulegen, bei denen eigens darauf abgestellte Modelle und relevante Tierarten verwendet werden, mit denen sich zeigen lässt, dass die Nukleinsäuresequenz das beabsichtigte Ziel (Zielorgan oder -zellen) erreicht und ihre bezeichnete Funktion (Grad der Expression und funktionale Aktivität) erfüllt. Die Funktionsdauer der Nukleinsäuresequenz und das vorgeschlagene Dosierungsschema in den klinischen Studien sind anzugeben.
- b) Zielselektivität: Soll ein Gentherapeutikum eine selektive oder auf das Ziel begrenzte Funktion erfüllen, sind Studien vorzulegen, die die Spezifität und Dauer von Funktion und Aktivität in den Zielzellen und -geweben bestätigen.

4.2.2. **Pharmakokinetik**

- a) Studien zur Biodistribution müssen Untersuchungen von Persistenz, Clearance und Mobilisierung umfassen. In den Biodistributionsstudien ist zudem auf die Gefahr eines Gentransfers in die Keimbahn einzugehen.
- b) Im Rahmen der Umweltverträglichkeitsprüfung sind Untersuchungen zur Ausscheidung und zur Gefahr der Übertragung auf Dritte vorzulegen, andernfalls ist dies im Antrag aufgrund der Art des betreffenden Arzneimittels hinreichend zu begründen.

4.2.3. **Toxikologie**

- a) Die Toxizität des fertigen Gentherapeutikums ist zu bewerten. Zusätzlich sind je nach Art des Arzneimittels Wirkstoffe und Hilfsstoffe getrennt zu testen, und die In-vivo-Wirkung von nicht für die physiologische Funktion bestimmten, aber von der Nukleinsäuresequenz kodierten Produkten ist zu bewerten.
- b) Studien zur Toxizität bei einmaliger Verabreichung können mit Studien zur pharmakologischen und pharmakokinetischen Unbedenklichkeit, beispielsweise zur Persistenz, kombiniert werden.
- c) Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung sind vorzulegen, wenn eine mehrfache Verabreichung an Menschen beabsichtigt ist. Die Art der Verabreichung und der Verabreichungsplan sind eng an der geplanten klinischen Dosierung auszurichten. In den Fällen, in denen eine Einzeldosis zu einer anhaltenden Funktion der Nukleinsäuresequenz im Menschen führen kann, sind Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung in Erwägung zu ziehen. Diese Studien können länger angelegt sein als standardmäßige Toxizitätsstudien, je nachdem, wie lange das Gentherapeutikum persistiert und mit welchen potenziellen Risiken gerechnet wird. Die Dauer ist zu begründen.
- d) Die Genotoxizität ist zu untersuchen. Standardmäßige Studien zur Genotoxizität sind allerdings nur dann durchzuführen, wenn sie erforderlich sind, um eine bestimmte Verunreinigung oder einen Bestandteil des Übertragungssystems zu prüfen.
- e) Die Karzinogenität ist zu untersuchen. Standardmäßige lebenslange Studien zur Karzinogenität an Nagetieren sind nicht vorgeschrieben. Je nach Art des Arzneimittels ist jedoch das tumorigene Potenzial in relevanten In-vivo-/In-vitro-Modellen zu bewerten.
- f) Reproduktions- und Entwicklungstoxizität: Studien zur Wirkung auf die Fruchtbarkeit und die allgemeine Fortpflanzungsfunktion sind vorzulegen. Studien zur embryonalen und fotalen sowie zur perinatalen Toxizität und Studien zur Übertragung in die Keimbahn sind ebenso vorzulegen; andernfalls ist dies im Antrag aufgrund der Art des betreffenden Arzneimittels hinreichend zu begründen.
- g) *Zusätzliche Toxizitätsstudien*
 - Studien zur Integration: Studien zur Integration sind für jedes Gentherapeutikum vorzulegen, es sei denn, ihr Fehlen ist wissenschaftlich begründet, z. B. weil die Nukleinsäuresequenzen nicht in den Zellkern eindringen. Für Gentherapeutika, bei denen man nicht davon ausgeht, dass sie zur Integration befähigt sind, sind dennoch Studien zur Integration durchzuführen, wenn die Daten zur Biodistribution auf die Gefahr einer Übertragung in die Keimbahn hindeuten.
 - Immunogenität und Immunotoxizität: Potenzielle immunogene und immunotoxische Wirkungen sind zu untersuchen.

4.3. **Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte**

4.3.1. **Pharmakologie**

- a) Die primären pharmakologischen Studien müssen sich für den Nachweis des Wirkprinzips eignen. Die Wechselwirkung der zellbasierten Arzneimittel mit dem umgebenden Gewebe ist zu untersuchen.

b) Es ist zu ermitteln, welche Arzneimittelmenge benötigt wird, um die gewünschte Wirkung/die wirksame Dosis zu erreichen, und welche Dosierungshäufigkeit je nach Art des Arzneimittels erforderlich ist.

c) Sekundäre pharmakologische Studien sind zu berücksichtigen, um potenzielle physiologische Wirkungen zu beurteilen, die nicht mit der erwünschten therapeutischen Wirkung des somatischen Zelltherapeutikums, des biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukts oder der Zusatzstoffe zusammenhängen, da biologisch aktive Moleküle zusätzlich zu dem (den) betreffenden Protein(en) gebildet werden können oder das (die) betreffende(n) Protein(e) an unerwünschten Zielorten wirken kann (können).

4.3.2. *Pharmakokinetik*

- a) Konventionelle pharmakokinetische Studien zu Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung sind nicht vorgeschrieben. Allerdings sind je nach Art des Arzneimittels Parameter wie Lebensfähigkeit, Lebensdauer, Verteilung, Wachstum, Differenzierung und Migration zu untersuchen; andernfalls ist dies im Antrag aufgrund der Art des betreffenden Arzneimittels hinreichend zu begründen.
- b) Bei somatischen Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten, die systemisch aktive Biomoleküle erzeugen, ist die Verteilung, Dauer und Menge der Expression dieser Moleküle zu untersuchen.

4.3.3. *Toxikologie*

- a) Die Toxizität des Fertigarzneimittels ist zu bewerten. Einzelversuche mit dem (den) Wirkstoff(en), den Hilfsstoffen, den Zusatzstoffen und sämtlichen prozessbedingten Verunreinigungen sind zu berücksichtigen.
- b) Die Beobachtungsdauer kann jene von standardmäßigen Toxizitätsstudien übersteigen, und die voraussichtliche Lebensdauer des Arzneimittels ist ebenso zu berücksichtigen wie sein pharmakodynamisches und pharmakokinetisches Profil. Die Dauer ist zu begründen.
- c) Konventionelle Karzinogenitäts- und Genotoxizitätsstudien sind nicht erforderlich, mit Ausnahme von Studien zur Tumorigenität des Arzneimittels.
- d) Potenzielle immunogene und immunotoxische Wirkungen sind zu untersuchen.
- e) Bei zellbasierten Arzneimitteln, die Tierzellen enthaltend ist auf die damit verbundenen besonderen Sicherheitsbedenken wie die Übertragung xenogener Erreger auf den Menschen einzugehen.

5. BESONDERE ANFORDERUNGEN ZU MODUL 5

5.1. **Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien**

- 5.1.1. Die besonderen Anforderungen in diesem Abschnitt von Teil IV gelten zusätzlich zu den Anforderungen, die in Teil I Modul 5 dieses Anhangs dargelegt sind.
- 5.1.2. Bedarf es zur klinischen Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien einer besonderen Begleittherapie und sind damit chirurgische Eingriffe verbunden, ist das gesamte Therapieverfahren zu untersuchen und zu beschreiben. Es sind Informationen über die Standardisierung und Optimierung dieser Verfahren während der klinischen Entwicklung vorzulegen.

Falls Medizinprodukte, die während der chirurgischen Eingriffe zur Anwendung, Implantation oder Verabreichung des Arzneimittels für neuartige Therapien verwendet werden, Folgen für die Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels haben können, sind Informationen über diese Medizinprodukte vorzulegen.

Die speziellen Fachkenntnisse für die Anwendung, Implantation, Verabreichung oder Nachsorge sind festzulegen. Falls erforderlich ist ein Programm für die Schulung von Fachkräften des Gesundheitswesens in Verwendung, Anwendung, Implantation oder Verabreichung dieser Arzneimittel vorzulegen.

- 5.1.3. Da sich das Herstellungsverfahren von Arzneimitteln für neuartige Therapien aufgrund ihrer Natur während der klinischen Entwicklung verändern kann, können zusätzliche Studien zum Nachweis der Vergleichbarkeit erforderlich sein.
- 5.1.4. Im Laufe der klinischen Entwicklung ist auch auf Risiken einzugehen, die durch potenzielle Krankheitserreger oder die Verwendung von Material tierischer Herkunft bedingt sind, sowie auf die Maßnahmen, die zur Beherrschung dieser Risiken ergriffen werden.
- 5.1.5. Die gewählte Dosierung und der Verwendungsplan sind in Dosisfindungsstudien festzulegen.

5.1.6 Die Wirksamkeit ist im Hinblick auf den angegebenen Verwendungszweck durch relevante Ergebnisse klinischer Studien zu belegen, in denen klinisch aussagekräftige Endpunkte für den Verwendungszweck eingesetzt wurden. Unter bestimmten klinischen Voraussetzungen kann der Nachweis der Langzeitwirksamkeit erforderlich sein. Die Strategie zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit ist darzustellen.

5.1.7 In den Risikomanagementplan ist eine Strategie für die Langzeitbeobachtung von Unbedenklichkeit und Wirksamkeit aufzunehmen.

5.1.8 Bei kombinierten Arzneimitteln für neuartige Therapien sind die Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsstudien für das kombinierte Arzneimittel als Ganzes zu konzipieren und an diesem durchzuführen.

5.2. **Besondere Anforderungen an Gentherapeutika**

5.2.1. *Studien zur Pharmakokinetik am Menschen*

Die Studien zur Pharmakokinetik am Menschen müssen Folgendes beinhalten:

- a) Studien zur Ausscheidung des Gentherapeutikums;
- b) Studien zur Biodistribution;
- c) pharmakokinetische Studien über das Arzneimittel und die durch Genexpression entstandenen wirksamen Anteile (z. B. exprimierte Proteine oder Genomsignaturen).

5.2.2. *Studien zur Pharmakodynamik am Menschen*

In Studien zur Pharmakodynamik am Menschen sind die Expression und die Funktion der Nukleinsäuresequenz nach Verabreichung des Gentherapeutikums zu untersuchen.

5.2.3. *Studien zur Unbedenklichkeit*

In Unbedenklichkeitsstudien ist Folgendes zu untersuchen:

- a) Entstehen eines replikationskompetenten Vektors,
- b) Entstehen neuer Stämme,
- c) Austausch bestehender Genomsequenzen ('Reassortment'),
- d) neoplastische Vermehrung aufgrund von Insertionsmutagenese.

5.3. **Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika**

5.3.1. *Somatische Zelltherapeutika, bei denen die Wirkungsweise auf der Produktion bestimmter aktiver Biomoleküle beruht*

Bei somatischen Zelltherapeutika, bei denen die Wirkungsweise auf der Produktion eines oder mehrerer bestimmter aktiver Biomoleküle beruht, ist das pharmakokinetische Profil (insbesondere die Verteilung, Dauer und Menge der Expression) dieser Moleküle, sofern möglich, zu untersuchen.

5.3.2. *Biodistribution, Persistenz und dauerhaftes Anwachsen von Bestandteilen somatischer Zelltherapeutika*

Die Biodistribution, Persistenz und das dauerhafte Anwachsen von Bestandteilen somatischer Zelltherapeutika ist in der klinischen Entwicklung zu untersuchen.

5.3.3. *Studien zur Unbedenklichkeit*

In Unbedenklichkeitsstudien ist Folgendes zu untersuchen:

- a) Verteilung und Anwachsen nach Verabreichung,
- b) ektopisches Anwachsen,
- c) onkogene Transformation und Beständigkeit der Zell-/Gewebelinie.

5.4. **Besondere Anforderungen an biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte**

5.4.1. *Studien zur Pharmakokinetik*

Sind konventionelle Pharmakokinetikstudien für biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte nicht relevant, sind in der klinischen Entwicklung die Biodistribution, die Persistenz und der Abbau der Bestandteile der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte zu untersuchen.

5.4.2. *Studien zur Pharmakodynamik*

Die Pharmakodynamikstudien sind im Hinblick auf die Besonderheiten der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte zu konzipieren und auszugestalten. Der Nachweis des Wirkprinzips und der Kinetik des Arzneimittels zur Erzielung der bezeichneten Regeneration, Wiederherstellung oder Ersetzung ist zu erbringen. Dabei sind dabei geeignete pharmakodynamische Marker zu berücksichtigen, die sich auf Verwendungszweck und Struktur beziehen.

5.4.3. *Studien zur Unbedenklichkeit*

Es gilt Abschnitt 5.3.3.

(*) ABl. L 102 vom 7.4.2004, S. 48.

(**) ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1.

(***) ABl. L 189 vom 20.7.1990, S. 17.

(****) ABl. L 105 vom 26.4.2003, S. 18.“